

541,277

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Juli 2004 (15.07.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/058310 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 49/04**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/014940

(22) Internationales Anmeldedatum:
29. Dezember 2003 (29.12.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 61 694.9 30. Dezember 2002 (30.12.2002) DE

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: BRASSEL, Friedhelm [DE/DE]; Zu den Re-
hwiesen 9, 47055 Duisburg (DE).

(74) Anwalt: SCHNEIDERS & BEHRENDT; Postfach 10 23
65, 44723 Bochum (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,

CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO Patent (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: LIQUID EMBOLISATE

(54) Bezeichnung: FLÜSSIGES EMBOLISAT

(57) Abstract: The invention relates to a liquid embolizate, especially for the occlusion of vascular malformations. Said liquid embolizate is made of: a) 20-80 vol. % of an occlusion mixture which contains a zein emulsion in liquid ethanol, b) 10-40 vol. % of an X-ray contrast material in liquid form and c) 10-40 vol. % of ethanol. The components (a), (b) and (c) are separated and are mixed immediately before application in order to form an homogeneous emulsion. The invention also relates to a method for the production of said embolizate, the use thereof, in addition to a medical kit containing said embolizate.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein flüssiges Embolisat, insbesondere zur Occlusion von Gefäßfehlbildungen, bestehend aus: a) 20-80 Vol.-% einer Occlusionsmischung, die eine Zein-Emulsion in wässrigem Ethanol enthält, b) 10-40 Vol.-% eines Röntgenkontrastmittels in flüssiger Form und c) 10-40 Vol.-% Ethanol, wobei die Komponenten (a), (b) und (c) getrennt vorliegen und erst unmittelbar vor der Applikation zu einer homogenen Emulsion vermischt werden, ein Verfahren zur Herstellung dieses Embolisats, dessen Verwendung sowie ein das Embolisat enthaltendes medizinisches Kit.

WO 2004/058310 A1

Flüssiges Embolisat

5 Die Erfindung betrifft ein flüssiges Embolisat, das zur Occlusion von Gefäßfehlbildungen bestimmt ist und in applikationsfertiger Form eine stabile Emulsion mit hoher Röntgendichte und eine geringe Separationsneigung aufweist.

10 Die Occlusion von Gefäßfehlbildungen mit Hilfe endovaskulärer Techniken hat in den vergangenen Jahrzehnten eine überragende Bedeutung insbesondere beim Verschuß von arteriovenösen Fisteln und von Aneurysmen selbst im intrakraniellen Bereich erlangt. Dabei handelt es sich bei den arteriovenösen Kurzschlüssen zumeist nur angeborene regionale Erweiterungen in kapillaren Gefäßabschnitten zwischen dem arteriellen und dem venösen System, die als
15 einfache Fistel, aber auch als Gefäßnetze vorliegen können. Solche arteriovenösen Kurzschlüsse entstehen häufig auch in gefäßreichen Tumoren.

Aneurysmen sind Aussackungen in Blutgefäßen, die sich aus einer Gewebeschwäche heraus bilden können und unter dem Druck des fließenden Blutes die Tendenz haben, sich im Laufe der Zeit auszuweiten. Bei
20 weitgehender Ausdünnung der Gefäßwand besteht die Gefahr des Reißens, was zu schweren Komplikationen und im intrakraniellen Bereich häufig zum Tode oder zu schweren Behinderungen führt.

In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche Techniken zur Verödung derartiger arteriovenöser Fehlbildungen entwickelt, die auf der endovaskulären

Injektion von Embolisationsmaterialien beruhen. Grundsätzlich kommen zwei unterschiedliche Gruppen von Embolisationsmaterialien zum Einsatz.

Zu nennen sind hier zum einen sogenannte Flüssigembolise (hochprozentiger Alkohol, Acrylate, Fibrinkleber, Aethoxysklerol[®], Ethibloc[®]), die bei Injektion in das Gefäßmaterial durch schnelles Abbinden des Embolisationsmaterials bei Kontakt mit Blut oder übermäßige Irritation der Gefäßwand zu einer Verlegung des Gefäßvolumens führen.

Zum anderen werden partikuläre Embolise eingeführt, beispielsweise in Form von kleinen Partikeln wie Polyvinylalkohol und Kollagenfasern, von Metallspiralen aus Platin, Wolfram oder Edelstahl, von Nahtmaterialstücken und von ablösbaren Ballonen, die zu einer mechanischen Verlegung des Gefäßvolumens unter Flussverlangsamung mit nachfolgender Thrombosierung führen.

Sowohl die Flüssigembolise als auch die partikulären Embolise haben ihre besonderen Einsatzgebiete.

Flüssige Embolise wie Fibrinkleber Acrylate und Ethibloc[®] erlauben prinzipiell den homogenen Ausguss eines Gefäßareals. Eine sekundäre Wiedereröffnung des embolisierten Areals ist so auf ein Minimum reduziert. Auch die Wiedereröffnung eines Gefäßkurzschlusses durch eine sekundäre Erweiterung benachbarter Kollateralgefäße ist in einem mit Flüssigembolisat embolisierten Areal auf ein Minimum beschränkt. Flüssigembolise haben deshalb zur Verödung komplexer netzförmiger Kurzschlüsse eine herausragende Stellung erlangt. Gegenüber der Verwendung von partikulären Embolisen besteht häufig der Vorteil, daß die vollständigere Ausfüllung der Malformation die Häufigkeit von Rekanalisierungen deutlich vermindert.

Von den Flüssigembolisen führen die Acrylate häufiger zu einem irregulären Ausguß des zu behandelnden Gefäßareals, was die Ursache für eine Rekanalisation des embolisierten Gefäßes sein kann. Zudem ist die Polymerisation von Acrylat eine exotherme Reaktion unter Freisetzung von potentiell kanzerogenen Radikalen und Monomeren.

Fibrinkleber weisen eine höhere Viskosität als Acrylate auf und erlauben damit einen homogenen Gefäßvolumenausguß bei der Embolisation. Bei Kontakt mit Blut tritt eine Vernetzung des Fibrins auf, welche zu der gewünschten Verlegung des Gefäßlumens führt. Im Verlauf einiger Tage wird das Embolisat
5 allerdings relativ schnell abgebaut, wodurch es im embolisierten Gefäßareal zu Rekanalisierungen kommen kann, bevor es zum endgültigen Gefäßverschluss durch neugebildetes Bindegewebe kommt.

Bei Ethibloc® handelt es sich um eine Occlusionsemulsion, die in ihrer kommerziellen Form aus 210 mg Zein (Prolamin aus Mais, das kein Tryptophan und Lysin enthält), 162 mg Natriumamidtriazolat-Tetrahydrat, 145 mg Oleum
10 papaveris (Mohnöl), 316 mg Ethanol und 248 mg aqua bidest auf je 1 ml Emulsion besteht. Ethibloc® weist in dieser Zusammensetzung eine höhere Viskosität als Acrylate und Fibrinkleber auf. Es handelt sich um einen in Alkohol gelösten Mais-Eiweißkleber, der in der Umgebung von Blut oder wässrigen
15 Lösungen präzipitiert. Das Präzipitat weist eine kaugummiartige Konsistenz auf, die primär zu einem Verschluss des Gefäßlumens führt. Das in ein Gefäß injizierte Embolisat zeigt in postoperativen, histologischen Präparaten einen homogenen Ausguß des Gefäßlumens.

Ethibloc® enthält ein primäres Kontrastmittel (Natriumamidtriazolat-Tetrahydrat),
20 wodurch es im Röntgenbild erkennbar ist. Der Gehalt an Mohnöl dient dazu, daß Abrissverhalten bei der Applikation zu verbessern. Anwendungen im neuroradiologischen Bereich erfolgten zunächst bei gefäßreichen Malignomen im Kopf-Halsbereich, Meningeomen und Duraangiomen. Verbesserungen der Mikrokathetertechnik wie der Embolisataufbereitung zur Anwendung über
25 Mikrokatheter erlaubten im weiteren Verlauf aber auch die Anwendung von Ethibloc® im eigentlichen Bereich der Hirn- und Rückenmarksgefäße.

Die Entwicklung von Mikrokathetern mit zunehmend kleineren Lumen, aber auch die Anwendung von Ethibloc® im intrakraniellen Bereich machten die Modifikation der Applikationstechnik und die Verbesserung der Einstellung von
30 Ethibloc® erforderlich.

Es wurde beschrieben, dass Ethibloc® durch Zufügen von Lipiodol, einem öligen Kontrastmittel auf Basis von jodiertem Mohnöl, in der Viskosität abgesenkt und in der Röntgendichte erhöht werden kann. Nachteil dieser Ethibloc®-Mischungen ist jedoch, daß es sich nicht mehr um eine Emulsion, sondern um eine bloße
5 Suspension handelt, die zu einer schnellen Entmischung neigt. Ethibloc® selbst steigt aufgrund seines geringen spezifischen Gewichts nach oben, während sich das spezifisch schwerere Lipiodol nach unten absetzt. Dieses Absetzverhalten spielt bei schnellen Applikationen eine eher geringe Rolle, führt jedoch bei komplizierteren und zeitraubenden Eingriffen und Anwendungen dazu, daß sich
10 der Gefäßausguß des zu embolisierenden Gefäßabschnitts nicht homogen ausfüllt. Die Injektion der Suspension über den Mikrokatheter führt dazu, dass abwechselnd kleine Portionen von Ethibloc® und Lipiodol an der Katheterspitze austreten und Blöcke bzw. Phasen aus dem einen oder anderen Material bilden. Als Folge kann es in den embolisierten Gefäßabschnitten zu einer
15 Rekanalisation kommen.

Die Injektion der Suspension über den Mikrokatheter ist aus einem weiteren Grund problematisch. Durch Luft einschüsse bei der Abmischung und die Applikation durch den Mikrokatheter kommt es automatisch zur Ausbildung von Luftblasen. Derartige Luftblasen werden unter dem Injektionsdruck komprimiert
20 und führen bei der Applikation der Masse aus Ethibloc und Lipiodol zu einem „Luftpistoleneffekt“, der im besten Fall unerwünscht ist, bei Einsatz in dünnwandigen Aneurysmen jedoch auch zur Ruptur führen kann.

Auf der anderen Seite ist aber die durch den Lipiodol-Zusatz erreichte höhere Röntgendichte der Prolamin- bzw. Zein-Emulsion insbesondere bei intrakraniellen
25 Anwendungen notwendig und erwünscht. Auch fördert der Lipiodol-Zusatz die Separierung der Bestandteile der Suspension. Insoweit wäre auch eine Erhöhung der Viskosität, die prinzipiell auch einer Separierung entgegenwirkt, wünschenswert, wobei aber besonderen Applikationen, insbesondere bei der Embolisation von Gefäßen mit geringem Gefäßdurchmesser, etwas im Bereich
30 von Kapillaren und insbesondere arteriovenösen Kurzschlüssen mit netzförmigen (plexiformen) Kurzschlußverbindungen zwischen dem arteriellen und dem venösen Gefäßsystem, die eine geringere Viskosität des Embolisationsmittels erfordern, Rechnung getragen werden muß.

Die Einstellung von Ethibloc®-Emulsionen auf die jeweils gewünschte Viskosität und Röntgendichte erfolgte bisher stets unter alleiniger Verwendung des auf dem Markt verfügbaren Kontrastmittels Lipiodol.

5 Im Lichte dieser Ausführungen ergibt sich die Aufgabe, ein Embolisationsmittel bereitzustellen, daß die notwendige Röntgendichte aufweist, hinsichtlich seiner Viskosität auf den Einsatzzweck einstellbar ist, keine oder allenfalls eine geringe Tendenz zur Separierung der Komponenten mit sich bringt und bei alledem zu einer schnellen und gleichmäßig ablaufenden Präzipitation am Einsatzort und einer weitgehend vollständigen Ausfüllung des zu behandelnden Gefäßlumens
10 führt.

Diese Aufgabe wird mit einem dreikomponentigen Embolisat gelöst, das die im Anspruch 1 genannten Bestandteile aufweist.

Vorzugsweise weist das erfindungsgemäße Embolisat die Komponenten (b) (c) in einem Volumenverhältnis von 1:2 bis 2:1 auf, besonders bevorzugt in
15 gleichen Volumenanteilen. Es hat sich gezeigt, daß bei in etwa gleichen Volumenverhältnissen dieser Komponenten die Stabilität der Emulsion besonders groß ist und eine besonders gleichmäßige Occlusion erzielt werden kann.

Darüber hinaus hat es sich als vorteilhaft erwiesen, zur Okkusionsmischung
20 30 Vol.-% der Komponente (a) und jeweils 15 bis 35 Vol.-% der Komponente (b) und (c) einzusetzen. Die Komponente (a) besteht dabei selbst insbesondere aus einer (kommerziell erhältlichen und weitgehend üblichen) Zein-Emulsion in wässrigem Alkohol besteht. Die kommerzielle Zein-Emulsion enthält zusätzlich ein herkömmliches Röntgenkontrastmittel, beispielsweise in der Form von
25 Natriumamidotrizoat-Tetrahydrat, sowie ein pflanzliches Öl zur Verbesserung des Abrissverhaltens, beispielsweise Mohnöl. Ein solches Produkt ist unter der Bezeichnung Ethibloc® bekannt. Anstelle des pflanzlichen Öls kann die Komponente (a) aber auch geeignete synthetische Öle enthalten und anstelle des Röntgenkontrastmittels in Form von Natriumamidotrizoat-Tetrahydrat
30 geeignete andere bekannte Röntgenkontrastmittel.

Was die Komponente (b) anbetrifft, ist das flüssige Röntgenkontrastmittel vorzugsweise ein in der Medizin eingeführtes Mittel namens Lipiodol®, bei dem es sich um ein jodhaltiges Pflanzenöl, nämlich Mohnöl, handelt. Alternativ können andere übliche Röntgenkontrastmittel in üblicher Form eingesetzt werden, beispielsweise eines, das unter der Bezeichnung Pantopaque erhältlich ist. Jodhaltige Öle sind bevorzugt, es können aber auch andere geeignete flüssige Kontrastmittel eingesetzt werden, auch solche, die Staub bzw. Pulver von röntgendichten Materialien, wie Tantal, Platin oder Wolfram, oder andere metallische, ionische oder nicht-ionische Materialien in suspendierter Form enthalten.

Das erfindungsgemäße Embolisat wird in applikationsfertiger Form insbesondere durch Homogenisierung der Komponente (a), zum Mischen der Komponente (b) und Zumischen der Komponente (c) zur Mischung aus (a) und (b), in dieser Reihenfolge, erhalten, wobei alle Schritte unter Luftausschluß durchgeführt werden. Luftausschluß bedeutet, daß in der applikationsfertigen Form weder Luft noch andere Gase in der Flüssigkeit vorhanden, die das Fließverhalten beeinflussen könnten. Dies kann insbesondere durch Anlegen eines Vakkums herbeigeführt werden, aber auch durch Abzentrifugieren von Luftbestandteilen.

Es ist naturgemäß ebenfalls möglich, andere Mischverfahren einzusetzen, bei denen, insbesondere unter Verwendung maschineller Komponenten, die Komponenten in anderer Reihenfolge vermischt und homogenisiert werden und der Luftausschluß vor, während und im Anschluß an das Mischverfahren herbeigeführt wird.

Die für das erfindungsgemäße Embolisat zur Durchführung des erfindungsgemäßen Mischverfahrens verwandten Komponenten (a), (b) und (c) liegen vorzugsweise separat abgefüllt vor und werden über ein Mischsystem miteinander vermischt. Diese separate Abfüllung kann beispielsweise dadurch gegeben sein, daß die Komponenten in einzelnen in der Medizin übliche Spritzen steril aufgezogen vorliegen und über diese in das Mischsystem eingebracht werden. Verwendbar sind auch steril abgepackte Einzelpackungen der drei Komponenten, in separater Form, oder so miteinander verbunden, daß

sie gegeneinander geöffnet werden können und eine Mischung innerhalb des Packungssystems erfolgen kann. Als besonders geeignet hat sich ein Mischsystem erwiesen, daß aus einem Dreiwegehahn besteht, an den die Spritzen angeschlossen werden und über den die einzelnen Komponenten nacheinander durch Hin- und Herspritzen homogenisiert und zugemischt werden können. Durch geeignete Gestaltung bzw. Verkantung des Dreiwegehahns ist es dabei möglich, Turbulenzen zu erzeugen, die den Mischvorgang und die Homogenisierung beim Hin- und Herspritzen der Komponenten verbessern. Ein solcher Dreiwegehahn kann mit einem üblichen Anschlusssystem für Spritzen versehen sein.

Diesbezüglich ist es vorteilhaft und auch Gegenstand der Erfindung, die Komponenten (a), (b) und (c), separat verpackt in einem vorgegebenen Volumenverhältnis, zusammen mit einem Mischsystem zur Verfügung zu stellen. Insbesondere enthält ein solches medizinisches Kit auch eine leere Packung zur Aufnahme der fertigen Mischung. Die Komponenten und die leere Packung bestehen vorzugsweise aus Einwegspritzen. Naturgemäß kann das medizinische Kit auch ein entsprechendes Anschlusssystem enthalten.

Der Luftausschluß kann durch Anlegen eines Vakuums herbeigeführt werden, aber auch durch Einspannen der Spritze oder des Behälters mit der fertigen Mischung in eine Zentrifuge.

Das erfindungsgemäße Embolisat wird insbesondere für die Occlusion von Gefäßen und Gefäßfehlbildungen eingesetzt. Dabei handelt es sich insbesondere um Aneurysmen oder arteriovenöse Kurzschlüsse.

Soweit in der Beschreibung von wässrigem Alkohol oder Alkohol die Rede ist, handelt es sich bei dem Alkohol um medizinischen Alkohol, 70 bis 96 %, in der Regel 96 %ig, und um aqua bidest. Bei hoher Konzentration des verwandten Alkohols kann das Kontrastmittel der Komponente (b) Wasser enthalten oder einen erhöhten Wassergehalt aufweisen.

Besonders bevorzugt sind derzeit die folgenden Mischungen, die in der genannten Reihenfolge eine aufsteigende Viskosität aufweisen. In ihrer Stabilität

können diese homogenen Ethibloc-Lipiodol-Alkohol-Emulsionen dadurch verbessert werden, daß der Lipiodolanteil verringert bzw. der Alkoholanteil in dem Zusatz zum Originalethibloc derart erhöht wird, daß der Gesamtalkoholgehalt einen Anteil von 70 bis 80 Vol.-% erreicht.

- 5 1. 1 Teil Ethibloc + 1 Teil Lipiodol + 1 Teil Alkohol
 2. 2 Teile Ethibloc + 1 Teil Lipiodol + 1 Teil Alkohol
 3. 4 Teile Ethibloc + 1 Teil Lipiodol + 1 Teil Alkohol.

10 Bei geringen Lipiodolanteilen in der Komponente (b) kann das damit einhergehende Problem der schlechteren Röntgenkontrolle dadurch umgangen werden, daß das in der Komponente (a) enthaltene Öl zur Verbesserung des Abrissverhaltens durch einen erhöhten Anteil an Röntgenkontrastmittel (etwa Natriumamidotrizoat-Tetrahydrat) ersetzt wird. Eine gute Röntgensichtbarkeit ergibt sich dann, wenn die Röntgendichte etwa 200 bis 350 mg Jod/ml entspricht. Durch die Zumischung der Komponente (c) ergibt sich in jedem Fall
15 eine brauchbare Stabilisierung der Emulsion. Gleichzeitig bewirkt der Alkohol naturgemäß eine Verstärkung der gefäßverschließenden Wirkung durch lokale Schädigung der Gefäßwandung.

20 Soweit die Komponente (a) eine Zein-Emulsion in wässrigem Ethanol ist, die gegebenenfalls weitere übliche Additive enthält, jedoch kein Röntgenkontrastmittel, kann es sinnvoll sein, mit relativ großen Mengen, insbesondere der Komponente (b) zu arbeiten, um die notwendige Röntgenkontrolle des Embolisats zu ermöglichen.

25 Bei richtiger Einstellung läßt sich die Occlusionsmischung langsam als (dünner) Faden aus dem Katheder herauschieben, der an der Gefäßwandung anhaftet und zusammenklumpt. Eine Entmischung, wie bei originärem Ethibloc® wird nicht beobachtet.

Die Erfindung wird durch das nachfolgende Beispiel näher erläutert.

Beispiel

Material und Methode

Es wurden insgesamt 236 Patienten mit Ethibloc® Embolisaten in 458 Interventionssitzungen behandelt. Insgesamt wurden 1221 Arterien gefäßreicher pathologischer Gefäßlesionen superselektiv mit Mikrokatheter sondiert und occludiert.

Insgesamt wurden 173 Patienten mit Gefäßmißbildungen, 62 mit Tumoren und ein Patient mit einer entzündlichen Erkrankung im Kranio-Spinalen Bereich embolisiert. Vor jeder Intervention erfolgte eine ausführliche Schnittbilddiagnostik der zu embolisierenden Region.

Ablauf der Embolisation

Die Embolisationen erfolgten entweder transarteriell über Mikrokatheter bzw. bei karvernösen Gefäßmißbildungen mit Direktpunktionen, bei denen das Embolisat über die Punktionskanüle in das Zielgebiet injiziert wurde. Die transarteriellen Mikrokatheterembolisationen wurden über einen Zugang von der Arteria femoralis aus durchgeführt. Nach erneuter diagnostischer Angiographie des Zielgebietes erfolgte die koaxiale Einführung des Mikrokatheters in die Hauptzuflussarterie des zu embolisierenden Gefäßareals. Die korrekte der Lage der Mikrokatheterspitze wurde durch superselektive Angiographieserien über den Mikrokatheter kontrolliert.

Bei der jeweils eingesetzten Embolisatmischung wurde eine optimale Einbringung des Embolisats in den Angiomnidus bzw. in den Tumornidus angestrebt. Nach optimaler Positionierung des Mikrokatheters erfolgte die Vorbereitung einer der folgenden Embolisat-Emulsionen:

1. Gemoine Ethibloc®-Emulsion (unverdünntes Ethibloc®)
2. Ethibloc®-Suspension durch Mischen von Ethibloc® und Lipiodol in einem Mischungsverhältnis von 1:1 (alte Mischung)

3. Ethibloc®-Emulsion in Abmischung von Ethiblox®, Lipiodol und Alkohol im Verhältnis 1:1:1 (erfindungsgemäße Mischung).

Nach Verbinden der Ethibloc®-Spritze mit einer weiteren 10 ml-Luerlockspritze über ein Drei-Wege-Nylonhahn im Winkel von 90° wird nach Evakuierung
5 sämtlicher Luft das Embolisat durch wechselseitiges Hin- und Herspritzen homogenisiert, bis es eine gleichmäßige gelbliche Färbung erreicht hat. An den Drei-Wege-Hahn wird dann eine 1 ml-Luerlock-Glasspritze angeschlossen. Unter Evakuierung von Luft wird die beabsichtigte Embolisatmenge in die 1 ml-Luerlockspritze aufgezogen. Zur Herstellung der „alten Mischung“ wird
10 ausschließlich Lipiodol mit einer 1 ml oder 0,5 ml-Luerlockspritze über den Drei-Wege-Hahn mit Ethibloc® vermischt und unmittelbar zur Embolisation eingesetzt.

Bei der Herstellung des erfindungsgemäßen Embolisats (neue Mischung) wird der jeweilige Lipiodolanteil durch die gleiche Menge reinen Alkohol (96 %iger
15 medizinischer Alkohol) ergänzt. Es resultiert eine stabile Emulsion. Die Färbung des Embolisats geht dabei von einem kräftigen Gelb zu einem blassen oder fast weißlichen Gelb über. Die erfindungsgemäßen Embolisate erwiesen sich über einen hinreichend langen Zeitraum stabil, d. h. es wurde über einen Zeitraum von 1 bis 2 Stunden keine Phasentrennung beobachtet.

20 Das fertige Embolisat wurde anschließend auf herkömmliche Weise über den Mikrokatheter unter angiographischer Kontrolle appliziert, wobei ein schnelles Auffüllen des Totraums im Mikrokatheter angestrebt und langsames Injizieren des Embolisats in das sondierte Gefäß angestrebt wurde. Es zeigte sich jeweils, daß das erfindungsgemäße Embolisat über ein besseres Fließverhalten verfügte
25 und es nicht zu der bei der „alten Mischung“ nach kurzer Zeit auftretenden Phasentrennung kommt. Das Gefäß konnte jeweils mit dem erfindungsgemäßen Embolisat homogen, zügig und gleichmäßig befüllt werden. Mit der alten Mischung wurde dagegen jeweils eine Tendenz zur Phasentrennung mit der Ausbildung von einzelnen Ethibloc-Tropfen und Lipiodol-Tropfen beobachtet.

Ergebnisse

Im Vergleich zu alternativen Flüssigembolisaten erweist sich Ethibloc® als ein Embolisat, das bei unterschiedlichen Gefäßmorphologien und Strömungsverhältnissen eingesetzt werden kann. Die Anwendung von Poren Ethibloc® in der Art und Weise wie es vom Hersteller geliefert wird, reicht jedoch
5 hierfür alleine nicht aus. Zur Embolisation kleinster Gefäße ist die Verdünnung von Ethibloc® mit Lipiodol und insbesondere mit Lipiodol plus zusätzlichem Alkohol vorteilhaft.

Im Rahmen der Erfindung wird die erfindungsgemäße Mischung zu einer
10 Absenkung der Viskosität des Embolisats und erlaubt ein tieferes Eindringen des Embolisats in den arteriovenösen Kurzschluß bis zur venösen Embolisation. Im Gegensatz dazu tritt bei der Embolisation netzförmiger arteriovenöser Kurzschlüsse in der Regel primär ein proximaler Gefäßverschluß auf.

Eine vorangehende Embolisation mit Occlusionsspiralen aus Platin kann
15 vorteilhaft sein und die Verankerung des Embolisats am Applikationsort fördern. Platinspiralen schaffen im Bereich von arteriovenösen Fehlbildungen eine Gitterstruktur, die dann mit Ethibloc® verklebt wird.

Patentansprüche

1. Flüssiges Embolisat, insbesondere zur Occlusion von Gefäßfehlbildungen, bestehend aus

5 (a) 20 – 80 Vol.-% einer Occlusionsmischung, die eine Zein-Emulsion in wässrigem Ethanol enthält,

(b) 10 – 40 Vol.-% eines Röntgenkontrastmittels in flüssiger Form und

(c) 10 – 40 Vol.-% Ethanol,

wobei die Komponenten (a), (b) und (c) getrennt vorliegen und erst
10 unmittelbar vor der Applikation zu einer homogenen Emulsion vermischt werden.

2. Embolisat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponenten (b) und (c) in einem Volumenverhältnis von 1:2 bis 2:1, vorzugsweise in gleichen Volumenanteilen vorliegen.

15 3. Embolisat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus 30 – 70 Vol.-% der Komponente (a) und jeweils 15 – 35 Vol.-% der Komponenten (b) und (c) besteht.

4. Embolisat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente (a) eine Zein-Emulsion in wässrigem
20 Alkohol, ein Röntgenkontrastmittel, und ein pflanzliches Öl enthält.

5. Embolisat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente (a) aus Ethibloc® und die Komponente (b) aus Lipiodol® besteht.

5 6. Embolisat nach einem der vorstehenden Ansprüche, in applikationsfertiger Form, erhältlich durch Homogenisierung der Komponente (a), Zumischen der Komponente (b) und Zumischen der Komponente (c) zur Mischung aus (a) und (b), wobei alle Schritte unter Luftausschluß durchgeführt werden.

10 7. Verfahren zur Herstellung eines flüssigen Embolisats nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß unter Luftausschluß die Komponente (a) homogenisiert wird, die Komponente (b) der Komponente (a) zugemischt wird und die Komponente (c) zur Mischung der Komponenten (a) und (b) zugemischt wird.

15 8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Abmischung im Vakuum erfolgt.

9. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Luftausschluß durch Zentrifugieren herbeigeführt wird.

20 10. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponenten (a), (b) und (c) separat abgefüllt vorliegen und über ein Mischsystem miteinander vermischt werden.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponenten (a), (b) und (c) auf Spritzen aufgezogen vorliegen.

12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Mischsystem ein Dreiwegehahn ist.

25 13. Verwendung des Embolisats nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Occlusion von Gefäßen und Gefäßfehlbildungen.

14. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Gefäßfehlbildungen um Aneurysmen oder arteriovenöse Kurzschlüsse handelt.

5 15. Medizinisches Kit zur Verwendung nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß es die Komponenten (a), (b) und (c) nach einem der Ansprüche 1 bis 5 in einem vorgegebenen Volumenverhältnis und ein Mischsystem enthält.

10 16. Medizinisches Kit nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß es die Komponenten (a), (b) und (c) aufgezogen in Einwegspritzen, einen Dreiwegehahn sowie wenigstens eine Leerspritze zur Aufnahme der fertigen Mischung enthält.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/14940

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K49/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>RICHE M C ET AL: "Nonsurgical treatment of cystic lymphangioma!" ANNALES D'OTO-LARYNGOLOGIE ET DE CHIRURGIE CERVICO FACIALE : BULLETIN DE LA SOCIETE D'OTO-LARYNGOLOGIE DES HOPITAUX DE PARIS. 1986, vol. 103, no. 1, 1986, pages 67-70, XP0008029835 ISSN: 0003-438X abstract page 68, column 2, paragraph 1</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p>	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 April 2004

Date of mailing of the international search report

27/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Berte, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/14940

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KAUFFMANN G W ET AL: "Prolonged survival following palliative renal tumor embolization by capillary occlusion." CARDIOVASCULAR AND INTERVENTIONAL RADIOLOGY. 1989 JAN-FEB, vol. 12, no. 1, January 1989 (1989-01), pages 22-28, XP0008029766 ISSN: 0174-1551 page 22, column 2, paragraph 2 - page 23, column 1, paragraph 1; table 2	1-16
X	GB 2 014 043 A (ETHICON INC) 22 August 1979 (1979-08-22)	1
Y	claims 1-5; example 1; tables 1,2	1-16
Y	PARK J H ET AL: "Transcatheter arterial embolization of unresectable renal cell carcinoma with a mixture of ethanol and iodized oil." CARDIOVASCULAR AND INTERVENTIONAL RADIOLOGY. 1994 NOV-DEC, vol. 17, no. 6, November 1994 (1994-11), pages 323-327, XP0008029836 ISSN: 0174-1551 abstract page 323, column 2, paragraph 1	1-16
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; WOLSKI, TADEUSZ ET AL: "Contrast medium for use in obliteration and embolization of body ducts and blood vessels" XP002277152 retrieved from STN Database accession no. 1990:62646 abstract & PL 146 530 B1 (AKADEMIA MEDYCZNA, LUBLIN, POL.) 28 February 1989 (1989-02-28)	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/14940

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2014043	A	22-08-1979	DE 2803869 A1	02-08-1979
			AT 363599 B	10-08-1981
			AT 65679 A	15-01-1981
			AU 525929 B2	09-12-1982
			AU 4343079 A	09-08-1979
			CA 1116088 A1	12-01-1982
			FR 2415464 A1	24-08-1979
			JP 1029774 B	14-06-1989
			JP 1546692 C	28-02-1990
			JP 54123281 A	25-09-1979
			NL 7900649 A ,B,	01-08-1979
PL 146530	B1	05-10-1987	PL 255122 A1	05-10-1987

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/14940

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K49/04

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>RICHE M C ET AL: "Nonsurgical treatment of cystic lymphangioma!" ANNALES D'OTO-LARYNGOLOGIE ET DE CHIRURGIE CERVICO FACIALE : BULLETIN DE LA SOCIETE D'OTO-LARYNGOLOGIE DES HOPITAUX DE PARIS. 1986, Bd. 103, Nr. 1, 1986, Seiten 67-70, XP0008029835 ISSN 0003-438X Zusammenfassung Seite 68, Spalte 2, Absatz 1</p> <p style="text-align: center;">----- -/-</p>	1-16

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. April 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27/04/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Berte, M

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/14940

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	KAUFFMANN G W ET AL: "Prolonged survival following palliative renal tumor embolization by capillary occlusion." CARDIOVASCULAR AND INTERVENTIONAL RADIOLOGY. 1989 JAN-FEB, Bd. 12, Nr. 1, Januar 1989 (1989-01), Seiten 22-28, XP0008029766 ISSN: 0174-1551 Seite 22, Spalte 2, Absatz 2 - Seite 23, Spalte 1, Absatz 1; Tabelle 2 -----	1-16
X	GB 2 014 043 A (ETHICON INC) 22. August 1979 (1979-08-22)	1
Y	Ansprüche 1-5; Beispiel 1; Tabellen 1,2 -----	1-16
Y	PARK J H ET AL: "Transcatheter arterial embolization of unresectable renal cell carcinoma with a mixture of ethanol and iodized oil." CARDIOVASCULAR AND INTERVENTIONAL RADIOLOGY. 1994 NOV-DEC, Bd. 17, Nr. 6, November 1994 (1994-11), Seiten 323-327, XP0008029836 ISSN: 0174-1551 Zusammenfassung Seite 323, Spalte 2, Absatz 1 -----	1-16
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; WOLSKI, TADEUSZ ET AL: "Contrast medium for use in obliteration and embolization of body ducts and blood vessels" XP002277152 gefunden im STN Database accession no. 1990:62646 Zusammenfassung & PL 146 530 B1 (AKADEMIA MEDYCZNA, LUBLIN, POL.) 28. Februar 1989 (1989-02-28) -----	1-16

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/14940

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
GB 2014043	A	22-08-1979	DE	2803869 A1	02-08-1979
			AT	363599 B	10-08-1981
			AT	65679 A	15-01-1981
			AU	525929 B2	09-12-1982
			AU	4343079 A	09-08-1979
			CA	1116088 A1	12-01-1982
			FR	2415464 A1	24-08-1979
			JP	1029774 B	14-06-1989
			JP	1546692 C	28-02-1990
			JP	54123281 A	25-09-1979
			NL	7900649 A , B,	01-08-1979
PL 146530	B1	05-10-1987	PL	255122 A1	05-10-1987